UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 *N° 128*

Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

TON-VAN-BUU
PHARMACIEN
Diplômé d'Hydrologie, de Phytopharmacie et de Sérologie

MEMBRES DU JURY	MM. CAUJOLLE	Président
	BRUSTIER, DELAS, COUTURIER	Assesseurs
	AUVERGNAT	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE PONTNAU
6, rue du Canard

1950

TON-VAN-BUU. — Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye. — Imp. Pontnau.

Thèse Médecine, Toulouse 1950
N° 128

TON-VAN-BUU. — Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye. — Imp-Pontnau.

Thèse Médecine, Toulouse 1950
N° 128

TON-VAN-BUU. — Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye. — Imp. Pontnau.

Thèse Médecine, Toulouse 1950
N° 128

TON-VAN-BUU. — Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye. — Imp-Pontnau.

Thèse Médecine, Toulouse 1950
N° 128

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0128

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 *N° 128*

Fonction Phénol et Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

TON-VAN-BUU
PHARMACIEN
Diplômé d'Hydrologie, de Phytopharmacie et de Sérologie

MEMBRES DU JURY	MM. CAUJOLLE	Président
	BRUSTIER, DELAS, COUTURIER	Assesseurs
	AUVERGNAT	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE PONTNAU
6, rue du Canard
1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen.	LEFEBVRE.
Assesseur.	BRUSTIER.
Doyens honoraires.	GORSE, CALVET.

Professeurs honoraires :
MM. RISPAL, MÉRIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY, VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie.	RISER.	Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose....	MOREL.
Clinique médicale.	TAPIE, ROQUES.	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale.	ANDRIEU.
Clinique obstétricale.	GUILHEM.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	VIRENQUE.
Physiologie.	SOULA.	Clinique des maladies des voies urinaires.	FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer.	DUCUING.	Matière médicale.	VINCENT.
Physique biologique et médicale.	BUGNARD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MÉRIEL (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NANTA.	Anatomie pathologique.	FABRE (J.).
Chimie et toxicologie.	BRUSTIER.	Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale....	CALVET.
Pathologie générale et médecine expérimentale.	SENDRAIL.	Clinique ophtalmologique. ...	CALMETTES.
Clinique chirurgicale et gynécologie.	LEFEBVRE.	Chimie biologique.	VALDIGUIÉ.
Anatomie.	LAZORTHES.	Médecine lég. et du travail..	PLANQUES.
Histoire naturelle.	DELAS.	Histologie et embryologie....	BROUSSY.
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL (R.).	Médecine sociale.	BOUNHOURE.
Pharmacie.	CAUJOLLE.	Thérapeutique.	GADRAT.
		Patholog'e chirurgicale.	CRIMOUD.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie.	M. BAISSET.	Anatomie.	M. COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	POULHÈS.	Chimie biologique.	POLONOVSKI.
Histologie.	BIMES.	Physique médicale.	AUVERGNAT.
Sciences naturelles.	BOUISSET.	Chimie gén. pharm.	BLANC.
Pharmacie.	COUTURIER.	Botanique.	Mme D.-MATHOU.
Bactériologie.	Mme ENJALBERT.		

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
	DARNAUD.	Obstétrique.	PONTONNIER.
	GÉRAUD.		RIEUNAU.
Médecine.	DARDENNE.	Chirurgie.	DIEULAFÉ.
	LAPORTE (J.).		DAMBRIN (P.).
	BAUDOT.	Odonto-Stomatologie.	CADENAT.
Ophtalmologie.	DEODATI.	Oto-rhino-laryngologie.	CLAUX.
Physique médicale.	MARQUÈS.	Urologie.....	LHER (Ch. de ?)

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes.	GUILHEM.	psychiatrie.	GAYRAL.
Chimie biologique.	DOUSTE-BLAYZ.	Chimie analytique.	BLANC.
Chimie pathologique.	VALDIGUIÉ (P.).	Hydrologie et géologie.....	ASTRE.
Chimie minérale.	BLANC.	Anatomie médico-chirurgicale.	THOMAS.
Physique pharmaceutique. ...	AUVERGNAT.	Pharmacodynamie Méd.).	BAISSET.
Dermatol. et syphiligraphie..	BAZEX.	Pharmacodynamie (Pharm.). .	CAUJOLLE.
Législation pharmaceutique. ..	BOUISSET.	Bactériologie et hygiène.....	LAPORTE.
Tuberculose.	MOREL.	Urologie.	LHEZ.
Clinique pulmonaire.	DAMBRIN (P.).	Ophtalmologie.	DEODATI
Parasitologie.	LASSERRE.	Neuro-chirurgie.	LAZORTHES.
Cryptogamie.	Mme D.-MATHOU.	Mycologie.	MORQUER.
		Physiologie.	COLOMBIÉS.

Secrétaire de la Faculté..... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Fonction Phénol

et

Contractilité de l'Intestin Isolé de Cobaye

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Eternels regrets.

A MON PERE

Pour ses immenses sacrifices je ne puis que lui exprimer mon profond amour filial.

A MON BEAU-FRERE M. NGUYEN-PHUOC-HOA

ET A MA SŒUR

Votre abnégation m'a permis non seulement de terminer mes études mais encore de prolonger ma vie d'étudiant. Il m'est infiniment agréable de vous témoigner ici ma vive gratitude

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

Avec toute mon affection.

A M. TRAN-TAN-MEO

Avec mes sincères remerciements pour l'aide amicale qu'il m'a apportée en toutes circonstances.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie,

Inspecteur Principal des Pharmacies,

Chevalier de la Légion d'honneur.

Il nous est difficile d'exprimer toute notre respectueuse reconnaissance pour l'aide constante et les précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer

Nous n'oublierons jamais l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son laboratoire et l'amicale sollicitude dont il n'a cessé de nous entourer dans notre éloignement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUSTIER

Professeur de Chimie et de Toxicologie,

Officier de la Légion d'honneur.

Témoignage de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAS

Professeur d'Histoire Naturelle.

Chevalier de la Légion d'honneur.

Avec l'expression de notre très sincère reconnaissance pour les bons conseils dont il a bien voulu nous entourer.

A MONSIEUR

LE PROFESSEUR AGREGE COUTURIER

Chargé du Cours de Pharmacie Galénique.

Avec l'assurance de notre gratitude
pour l'aide qu'il nous a apportée.

A MONSIEUR

LE PROFESSEUR AGREGE AUVERGNAT

Chargé du Cours de Physique Pharmaceutique.

Nos sincères remerciements pour
l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A. MONSIEUR E. STANISLAS

Chef de Travaux d'Histoire Naturelle,

Chargé de Cours à l'Ecole Dentaire.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre vive reconnaissance et de notre sincère attachement.

A. MONSIEUR P. GAYREL

Chef de Travaux de Pharmacie.

Dont l'excellent enseignement pratique nous a été si précieux.

A MONSIEUR G. ROUX

Assistant de Pharmacie.

Qui nous a aidé de toute sa sympathie dans la réalisation de notre travail, en témoignage de notre très sincère gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

MADEMOISELLE D. MEYNIER

Assistante de Pharmacie.

MADEMOISELLE G. BERGAL

Attachée de Recherches

au Centre National de la Recherche Scientifique.

MADEMOISELLE M. CERF

MADEMOISELLE G. GAYREL

MADEMOISELLE C. MOSCARELLA

MADEMOISELLE R. SAINTE-MARIE

MONSIEUR J. GUILLOT

Stagiaire attaché de Recherche à l'Institut National d'Hygiène.

MONSIEUR TRAN-CONG-DUNG

A TOUS MES CAMARADES

Du Laboratoire de Pharmacie.

MEIS ET AMICIS

PLAN

INTRODUCTION

1° TECHNIQUE & APPAREIL

2° ÉTUDE DES DIVERSES SUBSTANCES

3° CONCLUSIONS

INTRODUCTION

On connaît la grande sensibilité de l'intestin isolé de lapin ou de cobaye à certaines substances organiques de haute signification biologique, telle que l'acétylcholine, l'adrénaline, l'éphédrine, l'atropine, l'ésérine, la nicotine, l'ergotamine, etc... Toutes ces substances ont le caractère commun d'être azotées.

Il nous a paru intéressant de rechercher systématiquement la réponse possible de l'intestin isolé de cobaye à des substances possédant une fonction oxygénée : la fonction phénol, et dépourvue des fonctions amines (secondaire, tertiaire ou quaternaire), incluses dans le groupement alcaloïdique dont l'activité a déjà été reconnue.

Cette étude nous a ainsi conduit à considérer d'une part l'activité des carbures constituant le squelette des phénols étudiés, d'autre part l'activité de substances possédant soit le groupement phénol et lui seul, soit le groupement phénol et des substitutions sulfurées ou carboxylées, soit enfin divers éthers de phénol, appartenant à la série du thymol et du carvacrol, phénols dérivés du paracymène, dont l'intérêt pharmacodynamique est considérable en raison de leur pouvoir antiseptique et antiparasitaire.

Après avoir défini nos techniques, nous rapportons les résultats de nos essais, que nous faisons suivre de quelques remarques d'ensemble, envisageant la portée de nos conclusions.

Il nous est agréable de témoigner ici notre profonde gratitude à M. E. Stanislas, chef de travaux d'Histoire Naturelle, et à M. G. Roux, assistant de Pharmacie, qui ont voulu nous aider de leurs conseils dans l'élaboration de ce travail.

TECHNIQUE ET APPAREIL

TECHNIQUE

L'expérimentation a été effectuée sur des fragments d'intestin prélevés sur un cobaye adulte jeûnant depuis 18 heures.

L'animal est sacrifié par section des carotides. Le prélèvement des organes en question s'effectue aussitôt après la mort de l'animal, alors que celui-ci est encore chaud. De préférence, on prend la portion duodénale. Chaque échantillon mesure environ 2 cm. de long. Il convient de le débarrasser des portions de mésentère qui pourraient s'y trouver attachées, afin que dans l'expérimentation le fragment puisse se contracter ou se décontracter sans être gêné dans ses mouvements. Ces prélèvements, pourvus chacun de longs fils ligaturant les extrémités, peuvent ainsi être montés sur l'appareil. D'autres demeurent en réserve, immergés dans le liquide de Tyrode constamment maintenu à la température de 38°.

Le liquide Tyrode s'obtient par dissolution de divers sels dans l'eau distillée. Sa composition est la suivante :

ClNa	8 gr.
ClK	0 gr. 2
Cl^2Ca	0 gr. 2
Cl^2Mg	0 gr. 1
PO^4Na^2H	0 gr. 05
CO^3NaH	1 gr.

Eau distillée q. s. p. 1.000 cc.

Montage.

A l'aide des fils fixés aux deux extrémités de chaque fragment, on réalise le montage de telle sorte que le prélèvement soit maintenu verticalement. Pour cela, on noue un des deux fils autour du tube contourné qui assure l'aération (voir schéma de l'appareil). Pendant toute la durée de cette opération, il importe de ne pas sortir l'organe du liquide de Tyrode dans lequel il doit rester constamment immergé. On plonge alors l'ensemble dans le récipient et on termine le montage en reliant au moyen du deuxième fil l'autre extrémité de l'intestin avec le levier inscripteur; celui-ci doit alors être en position horizontale. Il ne reste plus qu'à régler l'arrivée de l'air pour que l'oxygénation s'effectue de façon régulière et constante, c'est-à-dire bulle à bulle. La manipulation achevée, on abandonne la préparation une dizaine de minutes afin que l'échantillon ne présente plus de contractions irrégulières. Lorsque le tracé du péristaltisme prend une allure normale, on pourra étudier l'action de diverses substances.

Celles-ci doivent être amenées en solution aqueuse, que l'on porte avant l'emploi à la température de 38° afin de ne pas modifier sensiblement la température du bain de Tyrode.

Les solutions sont alors ajoutées au liquide du bain dans le voisinage immédiat du fragment d'intestin et goutte à goutte, en homogénéisant ensuite le liquide du bain. Les contractions s'inscrivent sur le cylindre enregistreur. On procède à plusieurs essais successifs, afin d'éliminer autant que possible les réponses erronnées, qui pourraient se manifester en dehors de l'activité propre de diverses substances expérimentées.

Entre deux essais consécutifs, on lave abondamment et à plusieurs reprises le fragment d'intestin : un système de siphon permet de renouveler plusieurs fois la totalité du liquide.

On laisse ensuite le fragment en repos pendant un temps plus ou moins long afin qu'il reprenne son tonus initial et etrouve la régularité des contractions. Après s'être assuré du maintien intégral de sa sensibilité, on peut procéder à une nouvelle expérience.

Avant de commencer toute expérimentation il est bon de s'assurer de la vitalité du fragment d'intestin utilisé et de l'intensité de ses réponses. Pour cela, on fait agir une solution très diluée de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 ‰. Une contraction brusque et intense de l'intestin traduit le bon fonctionnement de celui-ci. Alors on peut, après lavage très poussé et repos comme il est dit plus haut ,faire agir la substance dont on veut étudier l'action sur les fibres intestinales.

Préparation de la solution.

Les solutions des diverses substances à étudier ont été faites avec de l'eau distillée.

Pour les corps pratiquement très peu solubles, on a réalisé des solutions saturées en ajoutant à l'eau distillée, à la température ambiante, ces substances dans une certaine proportion; on brasse énergiquement l'ensemble. Cette dernière opération se fait à l'agitateur mécanique pendant au moins deux heures et à la température du laboratoire. On laisse reposer le liquide, on sépare la substance résiduelle par décantation ou par filtration sur filtre humide. On a ainsi une solution saturée, prête à être utilisée.

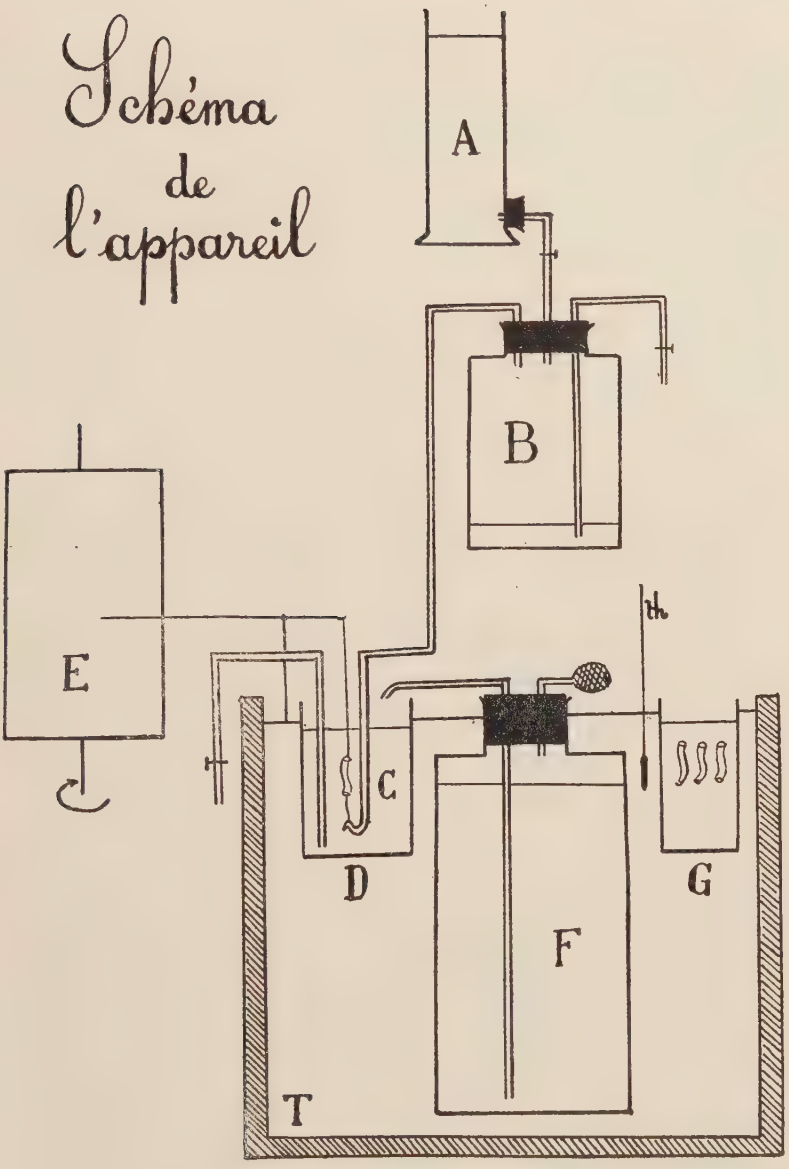
APPAREIL

Le fragment d'intestin est fixé, d'une part à un tube de verre contourné qui assure l'aération du bain de Tyrode et d'autre part à un levier inscripteur.

1° Le système d'oxygénation se compose de deux flacons A et B. Le premier plein d'eau, déverse son contenu dans le second par l'intermédiaire d'un tube fixé à sa partie inférieure. Ce mouvement de l'eau se fait automatiquement par suite de la dénivellation qui existe entre les deux flacons; le débit est réglé au moyen d'une pince à vis.

Le deuxième flacon est obturé par un bouchon traversé de trois tubes. Le tube 1 amène l'eau du flacon A. Le deuxième, plongeant au fond du récipient, sert de siphon

Schéma de l'appareil



A et B : Système d'aération; — C : Tube contourné; — D : Vase à expérience; — E : Cylindre enregistreur; — F : Réserve de Tyrode; — G : Organes en réserve; — th : Thermomètre; — T : Thermostat.

pour la vidange. Le troisième conduit au tube contourné auquel est fixé l'organe isolé.

Ainsi, l'eau s'écoule de A vers B; elle déplace un égal volume d'air qui se dégage par l'intermédiaire du tube contourné et aère le bain d'expérience.

En réglant convenablement la pince à vis, on peut obtenir un dégagement modéré et régulier de l'air qui s'échappe bulle à bulle.

2° Les modifications du tonus intestinal sont enregistrées, sur un tombour enfumé, au moyen d'un stylet enregistreur relié par un fil à l'extrémité supérieure de l'échantillon.

Le stylet est constitué par une tige de chaume pouvant pivoter autour d'un axe horizontal, ce qui lui permet de se mouvoir dans un plan vertical. Les deux bras de ce stylet sont d'inégale longueur.

Le plus petit est relié directement à l'intestin. Le plus grand présente à son extrémité un système de griffe munie d'un contrepoids, qui maintient ainsi le bout inscripteur constamment appliqué contre le cylindre enregistreur. L'inégalité des deux bras de levier et le système de griffe à contrepoids permettent une amplification suffisante des mouvements de l'intestin et un enregistrement remarquablement souple. D'autre part, la tige de chaume bien équilibrée est excessivement légère; le fragment d'intestin n'est donc pas obligé d'effectuer un travail supplémentaire pour vaincre l'inertie du système. Enfin, la rigidité de celui-ci est largement suffisante pour donner une inscription satisfaisante.

La manipulation s'effectue à une température constante de 38°. Le bain de Tyrode dans lequel est immergé le fragment d'intestin est maintenu à cette température au moyen d'un thermostat. Le vase à expérience d'une capacié de 100 cc. est, en effet, plongé dans une grande cuve métallique remplie d'eau et chauffée au moyen d'une résistance électrique. Un système régulateur assure le maintien de la température au degré voulu, ce dont on s'assure fréquemment à l'aide d'un thermomètre à mercure. On se place donc dans des circonstances régoureuses d'expérimentation.

Le thermostat doit être suffisamment vaste pour pouvoir contenir, en outre du récipient à expérience d'une capacité de 100 cc., un grand flacon contenant la réserve du liquide de Tyrode, liquide qui doit être, lui aussi, maintenu à la température constante de 38°, afin qu'on puisse l'utiliser à tout moment pour le lavage de l'organe isolé. Une tubulure en verre permet le passage direct du liquide depuis le réservoir jusqu'au bac à expérience en effectuant un pompage.

Enfin, le thermostat contient encore un autre petit récipient rempli de liquide de Tyrode et dans lequel sont mis en réserve d'autres fragments d'organe.

ÉTUDE

DES DIVERSES SUBSTANCES

Benzène: C^6H^6.

Le benzène qui nous a permis d'effectuer nos essais répondait aux caractéristiques suivantes :

Densité à 15°	0,887
Point de fusion	6°
Point d'ébullition	80° 5

On sait que le benzène est à peu près insoluble dans l'eau.

Cette faible solubilité du benzène nous a conduit à expérimenter avec une solution à saturation de ce corps dans l'eau, solution obtenue en agitant pendant deux heures 2 cc. de benzène avec 50 cc. d'eau distillée. On sépare les deux liquides par décantation et filtration.

Nous avons réalisé six essais avec cette eau saturée de benzène; nous avons chaque fois ajouté 10 cc. de solution au bain de Tyrode du vase à expérience. Nous avons pu observer une légère activité de ce produit; elle se manifeste par un relâchement du tonus intestinal. Cette décontraction est certes de très faible valeur, mais elle se manifeste de façon régulière au cours de tous les essais et d'un animal à l'autre. La décontraction provoquée par la solution saturée de benzène n'a pas un caractère définitif; la

fibre garde intacte sa sensibilité : c'est ainsi que l'intestin réagit fortement à l'addition de quelques gouttes de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 ‰. Le péristaltisme demeure inchangé.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Léger fléchissement du tracé. Péristaltisme non modifié.
2	10 cc.	Modification sensible du tonus.
3	10 cc.	Légère décontraction.
4	10 cc.	*Id.*
5	10 cc.	*Id.*
6	10 cc.	*Id.*

Phénol : C_6H_5OH

Le phénol que nous employons dans nos essais est le produit officinal de la Pharmacopée française. Il se présente en aiguilles incolores bien cristallisées, d'odeur caractéristique, de saveur brûlante; sa densité est de 1,065 à 15°;

point de fusion = 41°
point d'ébullition = 182°

Avec l'eau, il donne une combinaison cristallisée, répondant à la formule d'un hydrate à $\frac{1}{2}$ H_2O, fusible à 16°.

Le phénol, soluble dans un grand nombre de liquides organiques, se dissout également dans 19,6 parties d'eau à 15°.

Pur, il est inaltérable à l'air et à la lumière. La présence d'impuretés, même à l'état de traces, détermine à la longue une coloration rouge par fixation d'oxygène.

Le produit utilisé dans nos essais était parfaitement incolore.

Nous avons préparé des solutions aqueuses à deux concentrations différentes, d'abord avec des quantités correspondant au 1/1.000e de poids moléculaire par litre et ensuite au 1/10e de poids moléculaire par litre.

Sept essais ont été réalisés. L'expérimentation avec la première solution ne nous a pas permis d'enregistrer des résultats très appréciables. Nous avons alors eu recours

à la solution de concentration $\frac{PM}{10}$ par litre. Cette solution provoque une décontraction des fibres longitudinales qui se traduit sur le graphique par un fléchissement assez net du tracé. En même temps on note une inhibition sensible du péristaltisme. L'addition ultérieure de nouvelle quantité de solution ne semble pas intensifier considérablement les variations observées lors du premier essai.

Expérimentation :

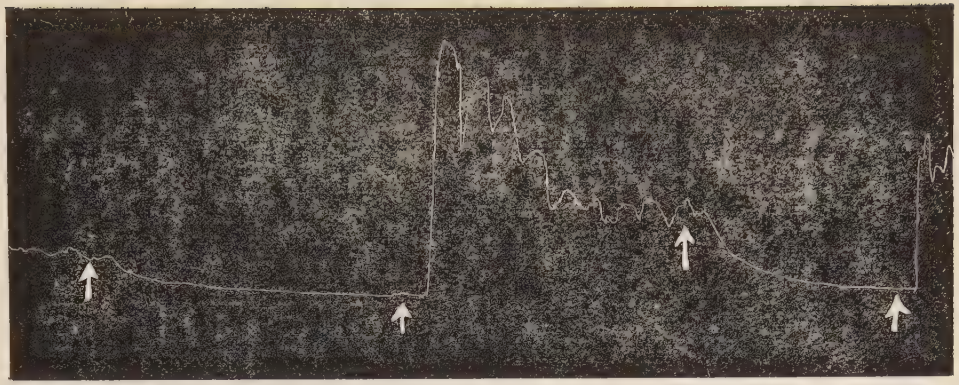
I. Avec la solution contenant une quantité de phénol correspondant à $\frac{PM}{1.000}$ par litre.

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Néant.
2	10 cc. et quelques instants après + 10 cc.	Légère décontraction.

II. Avec la solution à $\frac{PM}{10}$ par litre.

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
3	1 cc.	Légère décontraction.
4	3 cc.	Décontraction plus accusée.
5	3 cc. et quelques instants après + 1 cc.	La décontraction n'est pas plus intense.
6	10 cc.	La décontraction se traduit graphiquement par une encoche nette.
7	10 cc.	*Id.*

Pour ces deux dernières expérimentations (n^{os} 6, et 7), voir graphique I.

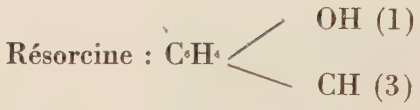


GRAPHIQUE I

Effet de 10 cc. de solution de phénol à la concentration de 1/10 de poids moléculaire par litre ajoutés aux 100 cc. de liquide de Tyrode du vase à expérience.

Les 1re et 3e flèches correspondent à l'introduction de 10 cc. de solution de phénol.

Les 2e et 4e flèches indiquent l'addition de quelques gouttes de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 $^{0}/_{00}$.



Le produit utilisé se présente sous forme de prismes rhomboïdaux droits, en aiguilles courtes et épaisses, incolores, presque inodores, de saveur sucrée et brûlante. admettant les caractéristiques suivantes :

Densité à 15° : 1,2717.
Point de fusion : 110°-111°.
Point d'ébullition : 276°,5.

Le produit utilisé était incolore.

On sait que la solubilité de la résorcine est de :
1,15 à 0° (1 p. de résorcine pour 1,15 p. d'eau à 0°)
0,67 à 12°
0,43 à 30°.

La solution aqueuse de résorcine est neutre au tournesol.

Expérimentation :

Nous nous sommes servis d'une solution aqueuse contenant une quantité de résorcine correspondant au 2/1.000^{e} de poids moléculaire de résorcine par litre, soit 0,22 gr. par litre.

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION INTRODUITE DANS LE BAIN	RÉSULTATS
1	5 cc.	Nul, on n'enregistre aucune variation.
2	10 cc.	Nul.
3	15 cc.	*Id.*
4	25 cc.	*Id.*
5	30 cc.	*Id.*

Bien que l'on n'observe aucune modification du tonus de la préparation, il semblerait se manifester une légère augmentation du péristaltisme intestinal se traduisant sur le graphique par un tracé sinueux.

Crésols ou crésylols : $C^6H^4 \begin{cases} CH^3 & (1) & (1) & (1) \\ OH & (2) & (3) & (4) \end{cases}$

Les trois isomères ortho, méta, para se trouvent dans le produit brut bouillant entre 190° et 210° dans les proportions suivantes :

Orthocrésol.	35-40 %
Métacrésol.	35-40 %
Paracrésol.	25 %

Les crésols sont très oxydables à l'air et à la lumière et prennent alors une coloration brun rougeâtre. Les échantillons dont nous disposions étant légèrement colorés. il a été nécessaire de les redistiller avant l'emploi afin d'obtenir des produits purs incolores.

Le crésylol officinal (crésylol brut formé par un mélange de trois isomères dans les proportions ci-dessus indiquées) se dissout dans 40 à 50 parties d'eau froide.

Nous avons étudié successivement les trois produits qui le constituent.

Orthocrésol (1) (2).

L'orthocrésol fraîchement préparé s e présente sous forme de cristaux incolores, d'odeur particulière, il répond aux caractéristiques suivantes :

Densité à 15° : 1,051.
Point de fusion : 30°.
Point d'ébullition : 190-191°.

Pour nos essais, nous nous sommes adressés à deux solutions de concentrations différentes : l'une avec une quantité de produit correspondant à 1/1.000e du poids moléculaire par litre et l'autre deux fois plus concentrée 2/1.000e P. M. par litre (P. M. = 108 gr.).

Au total, six essais ont été effectués : trois avec chacune de ces solutions.

A la concentration de $\frac{PM}{1.000}$ la solution ne paraît avoir qu'une très légère action sur l'intestin. C'est ainsi que l'addition de 10 cc. n'amène aucune modification; une quantité double fait apparaître une faible décontraction.

Dans deux cas, il nous a été permis d'observer des fléchissements plus considérables avec des doses indentiques (10 cc. d'une solution à $\frac{2\ PM}{1.000}$ par litre) : mais cette intensité n'a pas été accrue ni même égalée avec des doses plus considérables expérimentées sur d'autres échantil-

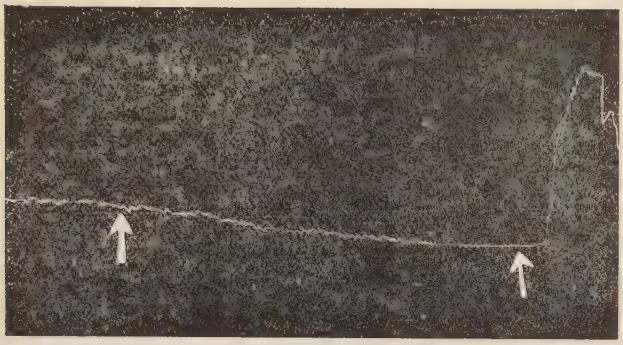
lons; ceci nous incite à expliquer ces deux réponses particulièrement nettes par une hypersensibilité de la préparation mise alors en expérience. En effet, 20 cc. d'une solution saturée avec une quantité d'orthocrésol équivalente à $\frac{2\ PM}{1.000}$ n'ont pas produit d'effet notable et ce n'est qu'avec 30 cc. de cette solution que nous avons enregistré une inflexion assez nette du tracé correspondant à un relâchement des fibres longitudinales.

Le péristaltisme n'est pas atteint, sauf peut-être dans le dernier essai portant sur 30 cc. de solution où l'on observe une légère augmentation des contractions. La sensibilité de la fibre aux autres substances reste intacte.

Nos expérimentations sont résumées ci-dessous :

I. Solution contenant une quantité d'orthocrésol correspondant à $\frac{PM}{1.000}$ par litre.

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Aucune modification.
2	20 cc.	Légère décontraction.
3	20 cc.	*Id.*
4	20 cc.	Décontraction déjà sensible (graphique II).



GRAPHIQUE II

Effet de l'addition, aux 100 cc. de Tyrode, de 20 cc. d'une solution d'orthocrésol à la concentration de 1/1.000e de poids moléculaire par litre (1re flèche).

La 2e flèche indique l'addition de quelques gouttes de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 ‰.

II. Solution contenant une quantité d'orthocrésol correspondant à $\frac{2\ PM}{1.000}$ par litre.

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
5	10 cc.	Net relâchement.
6	10 cc.	*Id.*
7	20 cc.	Variation peu appréciable.
8	30 cc.	Allongement sensible de la préparation.

Métacrésol (1) (3)

Le produit récemment préparé est un liquide incolore,
de densité à 15° égale à : 1,039
de point de fusion : 3°-4°
de point d'ébullition : 202°.

Nous nous sommes servis pour l'expérimentation d'une solution aqueuse de cette substance à la concentration de $\frac{2\ PM}{1.000}$ par litre (P. M. = 108 gr.).

Six essais ont été réalisés avec des quantités de cette solution variant de 5 cc. à 30 cc. L'activité de cette solution se révèle très faible et même pratiquement nulle. Ce n'est qu'en ajoutant 30 cc. que l'on enregistre parfois un très léger relâchement du fragment intestinal. La fibre ne paraît donc pas touchée et sa sensibilité vis-à-vis d'autres substances reste intacte.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION INTRODUITE DANS 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Aucune modification.
2	10 cc.	*Id.*
3	20 cc. et quelques minutes après + 10 cc.	Légère décontraction.
4	20 cc.	Néant.
5	30 cc.	Néant (voir graphique III).

GRAPHIQUE III

Effet de l'addition, aux 100 cc. du bain de Tyrode, de 30 cc. de la solution de métacrésol à la concentration de 2/1.000 de poids moléculaire par litre (2e flèche).

A la 1re flèche correspond l'addition de quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 ‰.

Paracrésol (1) (4).

Le paracrésol qui nous a permis de réaliser nos essais était un produit solide, incolore,

de densité à 15° égale à : 1,039

son point de fusion était : 34°-36°

son point d'ébullition : 201°,8-202°.

Nous avons utilisé pour l'expérimentation de cette substance une solution aqueuse à $\frac{2\ PM}{1.000}$ par litre (P. M. = 108 gr.).

Des quantités de 10 cc., même renouvelées à des courts intervalles, sont sans effets.

L'addition de 15 cc. déclenche une légère décontraction de la fibre. Le péristaltisme et la sensibilité ne sont pas perturbés.

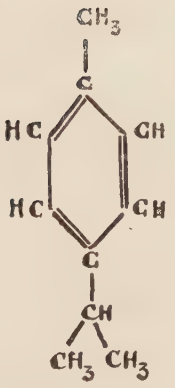
Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION INTRODUITE DANS 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc. et quelques instants après + 10 cc.	Modification nulle.
2	10 cc. et quelques instants après + 10 cc., puis quelques minutes après + 10 cc.	Rien.
3	10 cc. et quelques minutes après + 10 cc., puis quelques minutes après + 10 cc.	Toujours rien.
4	15 cc.	Légère décontraction.
5	15 cc.	Légère décontraction (voir graphique IV).

GRAPHIQUE IV

Effet de l'addition, aux 100 cc. du bain d'expérience, de 15 cc. de la solution de paracrésol à la concentration de 2 PM/1.000 par litre.

Cymène :



Le produit essayé est un liquide incolore, à odeur forte et caractéristique. Sa densité à 25° est de 0,852, son point d'ébullition de 175° sous 760 mm.

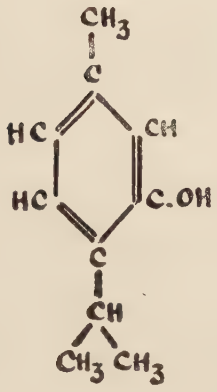
Le cymène étant presque insoluble dans l'eau, on réalise une solution saturée en agitant pendant plusieurs heures 4 cc. de cymène avec 100 cc. d'eau distillée; on décante et on filtre la suspension de cymène non dissout dans la solution aqueuse saturée de cymène.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION INTRODUITE DANS 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Aucune modification.
2	10 cc. et quelques instants après + 10 cc.	*Id.*
3	10 cc. et quelques instants après + 10 cc.	Légère décontraction.
4	10 cc.	Nul.
5	10 cc.	Nul.
6	10 cc.	Nul.

Il ressort de ces résultats que les solutions aqueuses saturées de cymène sont sans action sur les fibres intestinales. La tonicité, le péristaltisme ne sont nullement atteints. La sensibilité à des substances telles que le chlorhydrate d'acétylcholine reste intacte. Dans un seul cas, l'addition de 10 cc. + 10 cc. de solution saturée nous a permis d'observer un léger fléchissement du tracé; mais le fait ne s'étant pas reproduit il nous est impossible de ne pas le considérer comme fortuit.

Thymol :



Le thymol utilisé dans nos essais se présentait sous forme de prismes rhomboïdaux, obliques, incolores, d'odeur aromatique fine.

Sa densité était de : 1,06.

Son point de fusion : 51°,5

et son point d'ébullition 232° sous 760 mm.

Il est à peine soluble dans l'eau (1 partie pour 1.200 parties d'eau), très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, l'acide acétique. La solution du thymol est neutre au tournesol. Elle se volatilise au B. M. en entraînant tout le thymol.

Le produit que nous avons utilisé pour l'expérimentation est une solution de thymol à saturation dans l'eau à la température ordinaire, obtenue par agitation mécanique très prolongée.

Pour cela nous avons mis 20 gr. de thymol pur dans un litre d'eau distillée; nous en avons prolongé l'agitation pendant trois heures consécutives. La liqueur obtenue est filtrée et mise en flacon hermétiquement bouché.

Au moment de l'usage, nous l'avons ajoutée goutte à goutte dans les 100 cc. du liquide nutritif de Tyrode dans lequel baigne l'intestin.

Neuf essais ont été réalisés dans les conditions d'expérimentation déjà décrites.

Effets observés.

L'action de cette solution de thymol sur l'intestin isolé de cobaye se traduit par un relâchement du tonus des fibres longitudinales.

L'intensité des réponses à la même dose a été variable selon le segment mis en expérimentation, mais ces mêmes doses répétées sur le même échantillon, après lavages soigneux, provoquent généralement des réponses de même importance.

Sauf dans un cas, nous n'avons jamais observé de rétablissement spontané du tonus normal. Il nous a toujours fallu procéder à de longs lavages. Le muscle ne semble retrouver son état initial qu'après environ 15 minutes de repos.

Dans certains cas, nous avons pu comparer l'effet inhibiteur de la solution de thymol, aux concentrations employées, avec ceux produits par une solution d'adréna-

line à 1/100.000e : le relâchement provoqué par le thymol a toujours été moins important que ceux observés avec une solution d'adrénaline au titre indiqué.

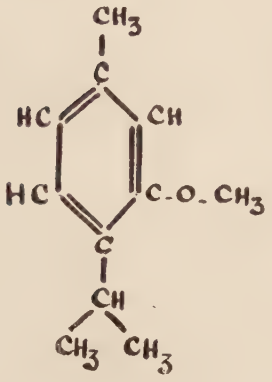
Tableau récapitulatif des essais faits avec le thymol :

INTESTIN NUMÉRO	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Légère décontraction.
2	10 cc.	Très faible.
3	10 cc.	Presque nulle.
4	10 cc.	Nette.
5	10 cc.	Nette.
6	10 cc.	Nette (voir graphique V).
7	10 cc.	Faible.
8	10 cc.	Faible.
9	10 cc.	Faible.

GRAPHIQUE V

Effet de l'addition, aux 100 cc. du bain de Tyrode, de 10 cc. de la solution aqueuse saturée de thymol, suivie de l'action de quelques gouttes de la solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 4 ‰.

Méthoxythymol :



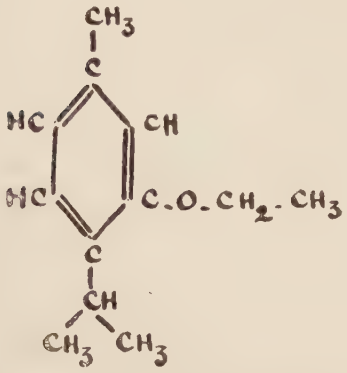
Le méthoxythymol qui est liquide huileux incolore, de densité 0,954 à 0° et de point d'ébullition 216°.7, est très peu soluble dans l'eau.

Pour l'expérimentation on se sert d'une solution aqueuse saturée de ce corps, obtenue en agitant 4 cc. de la substance avec 100 cc. d'eau distillée, pendant 2 heures à l'agitation mécanique.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS	
1	2 cc.	Décontraction assez sensible.	Les deux essais sont faits sur la même portion intestinale.
2	4 cc.	*Id.*	
3	10 cc.	Nul.	
4	10 cc.	Nul.	

L'addition de 2 cc. ou de 4 cc. de cette solution au bain de Tyrode nous a montré un net allongement de l'échantillon. Mais ce fait doit, semble-t-il, être expliqué par une hypersensibilité particulière de la préparation, car des quantités de 10 cc. de solution ajoutées à deux échantillons différents se sont révélées sans effet. Par ailleurs, la sensibilité vis-à-vis de toute autre substance reste intacte.

Ethoxythymol : 

C'est également un liquide huileux, de densité 0,933 et de point d'ébullition 226°,9, très peu soluble dans l'eau.

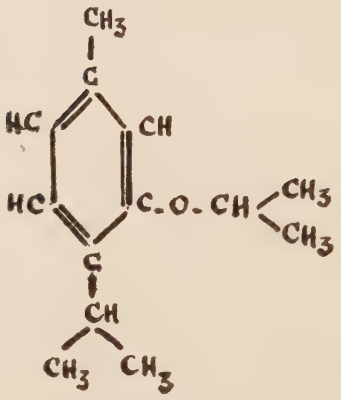
Des essais effectués avec 5 cc. de solution n'ont amené aucune modification.

L'addition d'une nouvelle quantité de 5 cc. à 1-2 minutes d'intervalle ne montre pas de variation qui pourrait résulter d'une accumulation des effets.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Néant.
2	5 cc.	Néant.
3	5 cc.	Néant.
4	5 cc. et quelques minutes plus tard + 5 cc.	Néant.

Isopropyloxythymol :



Il se présente sous forme d'un liquide huileux insoluble dans l'eau.

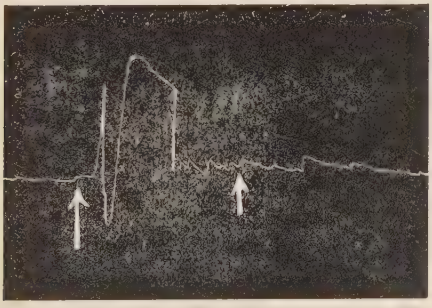
Sa densité est de 0,927 et son point d'ébullition est de 243°.

La solution saturée est toujours obtenue, à partir des mêmes quantités de produit, c'est-à-dire 4 cc. d'isopropyloxythymol pour 100 cc. d'eau distillée.

L'addition de 10 cc. de cette solution n'est suivie d'aucun effet sensible. Un nouvel essai réalisé avec cette même quantité nous ayant donné une très légère réponse constrictive, nous avons réalisé deux autres expériences avec 15 cc. Les deux réponses étant alors uniformément négatives, nous avons été amenés à conclure à l'absence d'activité de notre solution.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Nul.
2	10 cc.	Nul.
3	15 cc.	Nul.
4	15 cc.	Nul (voir graphique VI).

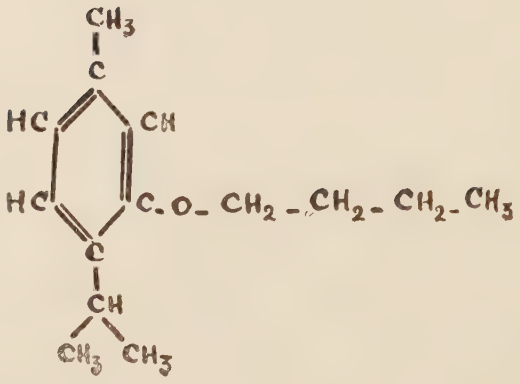


GRAPHIQUE VI

Action de l'addition, aux 100 cc. du bain de Tyrode, de 15 cc. de la solution aqueuse saturée d'isopropyloxythymol (2e flèche).

Effet de quelques gouttes de la solution à 4 ‰ de chlorhydrate d'acétylcholine (1re flèche).

Butyloxythymol :



C'est un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

Sa densité est de 0,923.

Son point d'ébullition 258°,3.

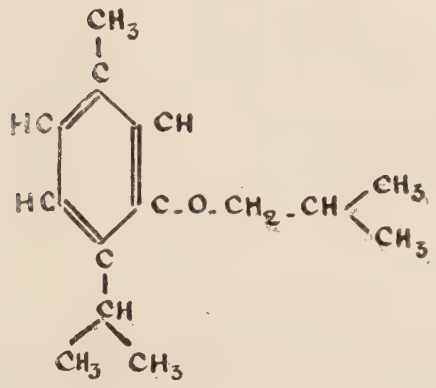
La solution aqueuse saturée s'obtient toujours de la même façon.

Six essais ont été réalisés avec chaque fois 5 cc. de solution. Nous n'avons jamais obtenu de réponse.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Nul.
2	5 cc.	Nul.
3	5 cc.	Nul.
4	5 cc.	Nul.
5	5 cc.	Nul.
6	5 cc.	Nul.

Isobutyloxythymol :



C'est un liquide huileux, très peu soluble dans l'eau.

Son point d'ébullition est de 122°-126° sous 11-12 mm. : et sa densité à 15° : 0,913.

Deux essais successifs ont été effectués avec 4 cc. de solution saturée. On n'a enregistré aucune réponse.

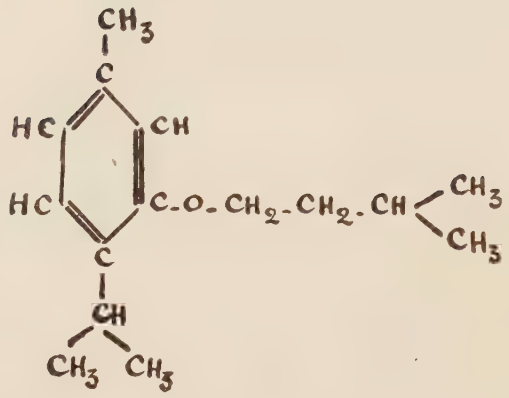
Un troisième essai avec cette même quantité ayant laissé apparaître une légère décontraction, nous avons procédé à une quatrième expérience avec 5 cc.

Le résultat a été à nouveau négatif.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	4 cc.	Nul.
2	4 cc.	Nul.
3	4 cc.	Légère décontraction.
4	5 cc.	Nul.

Isoamyloxythymol



C'est encore un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

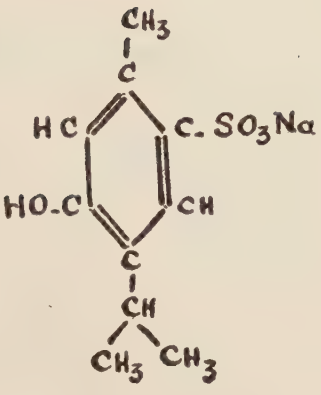
Sa densité est de 0,903 et son point d'ébullition 252°.

5 cc. de la solution aqueuse saturée amènent une très légère décontraction, ce fait apparaît plus sensiblement avec 10 cc. Mais une dose supérieure de 15 cc. ne semble tout de même pas provoquer une réponse nette. Il en résulte que l'activité de la solution semble, sinon nulle, du moins très faible.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Action faible.
2	10 cc.	*Id.*
3	5 cc.	Action très faible.
4	10 cc.	*Id.*
5	15 cc	Nul.

Thymolsulfonate de sodium :



Le thymolsulfonate de sodium dont la formule est donnée ci-contre est une substance cristallisant avec 2,5 molécules d'eau.

Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, son point de fusion est de 166°-167°.

La solution de thymosulfonate de sodium que nous avons utilisée est à 1/10.000^{e} dans l'eau distillée (pH = 7,1).

Nous avons choisi cette concentration afin de pouvoir comparer les réponses à celles obtenues avec les autres substances et en particulier avec le thymol; en effet, par suite de leur très faible solubilité dans l'eau, ces produits doivent probablement agir à des concentrations comparables.

Par ailleurs, il nous sera ainsi possible d'établir également la comparaison avec des substances d'activité connue ainsi l'adrénaline (utilisée à cette même concentration).

Nous avons procédé à dix-huit essais avec des quantités de solution de thymolsulfonate de sodium variant de 0,5 cc. à 20 cc. Les réponses se sont montrées uniformément négatives : il n'intervient aucune modification du tonus des fibres intestinales. Dans quelques cas, il est apparu une légère augmentation du nombre des contractions, mais ce caractère ne s'est pas précisé assez souvent pour que l'on puisse le considérer comme spécifique.

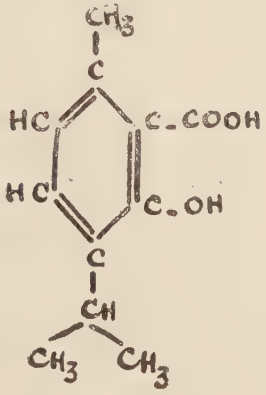
Les solutions de thymolsulfonate de sodium que nous avons expérimentées paraissent donc sans effet sur l'intestin isolé de cobaye.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	0,5 cc.	Néant.
2	0,3 cc. et quelques instants après + 0,7 cc.	Néant.
3	1 + 1 cc.	Néant.
4	2 cc.	Néant.
5	2,5 cc.	Néant.
6	3,5 cc.	Néant.
7 à 13	cc.	Néant.
14	10 cc.	Néant.
15	10 cc.	Néant.
16	10 + 5 cc.	Néant.
17	10 cc. et quelques instants après + 10 cc.	Néant.
18	20 cc.	Néant.

Thymotate de sodium :

L'acide thymotique a pour formule :



Il est insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau chaude, insoluble dans les solvants organiques.

Nous nous sommes adressés au sel de sodium de cet acide. C'est une poudre blanche, bien cristallisée qui a l'avantage d'être soluble dans l'eau. La solution, tout comme pour le thymolsulfonate de sodium et pour les mêmes raisons, est à 1/10.000^{e} en poids.

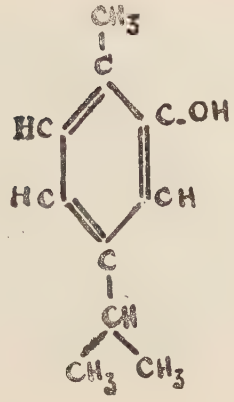
Trois essais ont été effectués avec des quantités variant entre 10 et 20 cc. de solution.

On n'enregistre aucune modification du tonus intestinal.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc. et quelques minutes après + 5 cc.	Nul.
2	20 cc.	Nul.
3	20 cc.	Nul.

Carvacrol :



Le carvacrol sur lequel ont été effectués ces essais est un liquide assez fluide, légèrement rosé.

Sa densité est de : 0,893 à 15°.

Point de fusion : 1°.

Point d'ébullition : 235°.

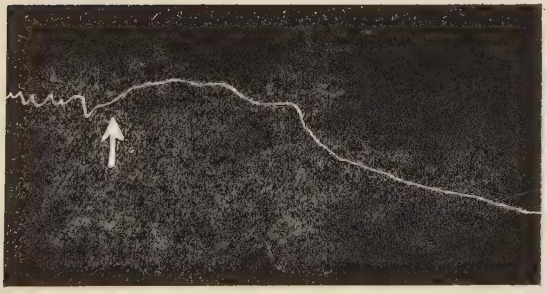
Fraîchement distillé, il était incolore, mais ne tarde pas à prendre une teinte légèrement ambrée. Il est à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Par suite de sa faible solubilité, ce corps a été expérimenté sous forme de solution saturée dans l'eau.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	1 cc.	Nul.
2	1 cc.	Décontraction marquée (v. graphique VII).
3	1 cc.	Décontraction marquée (v. graphique VIII).
4	1 cc.	Décontraction marquée.
5	2 cc.	Décontraction très peu sensible.
6	10 cc.	Relâchement assez léger.
7	10 cc.	*Id.*
8	10 cc.	Allongement assez net.
9	10 cc.	*Id.*
10	10 cc.	Presque nul.
11	10 cc.	Relâchement net (v. graphique IX).
12	10 cc.	Relâchement sensible.
13	10 cc.	*Id.*

GRAPHIQUE VII

Effet de 1 cc. de la solution aqueuse saturée de carvacrol ajouté à 100 cc. du bain de Tyrode.



GRAPHIQUE VIII

Effet de 1 cc. de la solution aqueuse saturée de carvacrol ajouté à 100 cc. du bain de Tyrode.

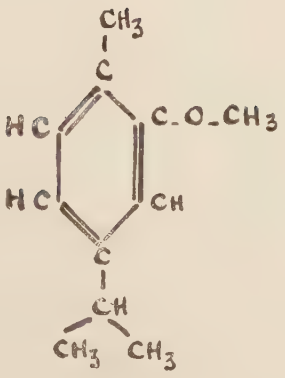
GRAPHIQUE IX

Effet de 10 cc. de la solution aqueuse saturée de carvacrol ajoutés à 100 cc. du bain de Tyrode.

L'addition de 1 cc. de la solution aqueuse saturée de carvacrol a déterminé, dans deux essais sur trois, une décontraction marquée du fragment d'intestin. Ce relâchement du tonus s'est traduit sur le graphique par une inflexion sensible du tracé.

Des quantités de 10 cc. ont été alors ajoutées au bain d'expérience ; les réponses obtenues confirment généralement ces résultats : la portion intestinale se détend, s'allonge. Le péristaltisme semble légèrement diminué, mais l'organe garde intacte sa sensibilité vis-à-vis de toute autre substance.

Méthoxycarvacrol :



C'est un liquide huileux, très peu soluble dans l'eau.

Sa densité est de 0,954 et son point d'ébullition 216°.8.

L'addition de 5 cc. et même de 1 cc. de la solution saturée du méthoxycarvacrol a déterminé un relâchement assez net des fibres intestinales.

Ce résultat est comparable à celui obtenu en début d'expérimentation avec le dérivé homologue du thymol ; ces quelques essais de ces deux produits ayant été effectués sur le même échantillon (naturellement après les lavages qui s'imposent) nous pouvons expliquer ces réponses par l'hypersensibilité particulière de la préparation.

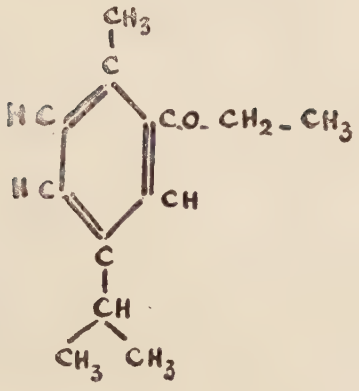
En effet tout comme pour le thymol, le fait ne se retrouve pas quand, sur un autre échantillon, on fait agir 1 cc. (même répété plusieurs fois) ou 5 cc. de la solution aqueuse saturée de méthoxycarvacrol.

Ces résultats sont donc à rapprocher de ceux obtenus avec le dérivé correspondant du thymol.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS	
1	1 cc.	Décontraction sensible.	Ces deux essais sont effectués sur le même échantillon.
2	5 cc.	*Id.*	
3	1 cc. puis + 1 cc., puis 1 cc.	Néant.	
4	5 cc.	Néant.	

Ethoxycarvacrol



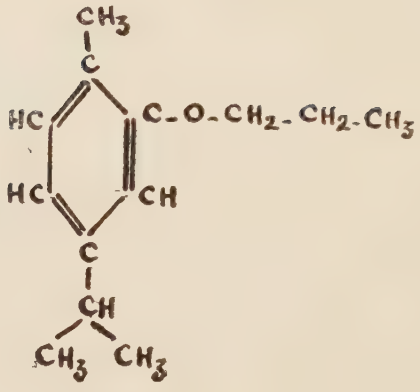
Il se présente sous le même aspect huileux et très peu soluble dans l'eau. Son point d'ébullition est de 92° sous 4 mm. et sa densité à 15° : 0,922.

Des quantités de 2 cc., 2,5 cc. ou 3 cc. de solution aqueuse saturée d'éthoxycarvacrol exercent une très légère contraction du fragment d'intestin. Mais cette réponse ne s'est pas confirmée dans de nombreux essais avec 5 cc.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	2 cc.	Très légère contraction.
2	2,5 cc.	*Id.*
3	5 cc.	Néant.
4	5 cc.	Néant.
5	5 cc.	Néant.
6	5 cc.	Néant.

Propyloxycarvacrol :



C'est un liquide huileux, de densité 0,9132 à 15°, de point d'ébullition 110-112°.

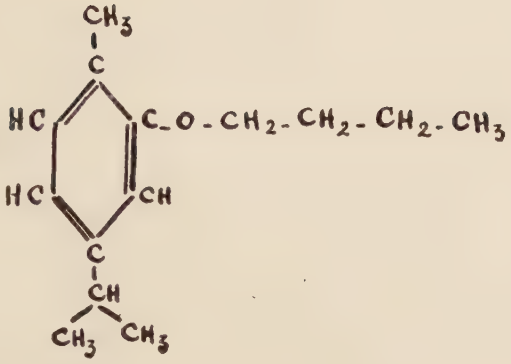
Il est très peu soluble dans l'eau.

Les quatre essais effectués avec 10 cc. de solution aqueuse saturée du produit n'ont montré aucun résultat.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Aucune variation de la tonicité.
2	10 cc.	*Id.*
3	10 cc.	*Id.*
4	10 cc.	*Id.*

Butyloxycarvacrol



C'est également un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

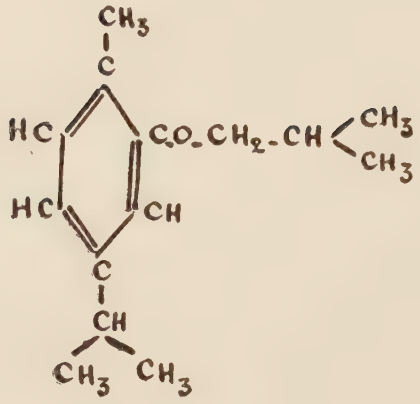
La solution aqueuse est toujours obtenue de la même façon : agitation pendant plusieurs heures de 4 cc. de produit avec 100 cc. d'eau distillée.

10 cc. de cette solution ajoutés au bain d'expérience sont sans effet. De même l'addition de 15 cc. n'est suivie d'aucune réponse.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	10 cc.	Aucune variation.
2	10 cc.	*Id.*
3	10 cc.	*Id.*
4	10 cc.	*Id.*
5	10 cc.	*Id.*
6	10 cc.	*Id.*

Isobutyloxycarvacrol :



Il se présente sous forme d'un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

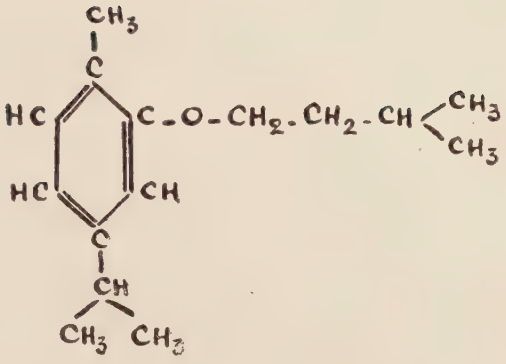
Des additions de 1 cc. de solution aqueuse saturée restent sans effet. De même des additions de 3 cc. ou 5 cc.

La fibre conserve par ailleurs sa sensibilité vis-à-vis d'autres substances.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	1 cc. puis + 1 cc, puis + 1 cc.	Aucune variation.
2	3 cc.	*Id.*
3	5 cc.	*Id.*
4	5 cc.	*Id.*
5	5 cc.	*Id.*

Isoamyloxycarvacrol :



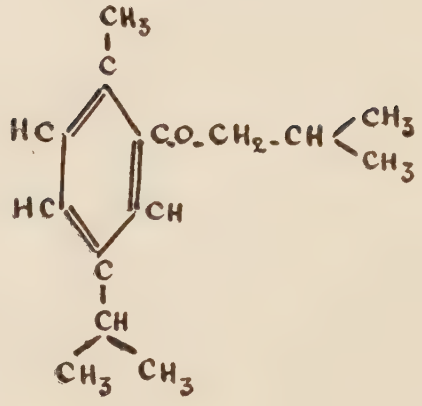
De même que tous les produits qui précèdent, c'est un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

Des quantités de 5 cc. ou 10 cc. de solution aqueuse saturée ajoutées au bain d'expérience n'apportent aucune modification de la tonicité intestinale, sauf dans un cas où l'addition de 10 cc. déclenche une légère décontraction. Mais cette réponse ne se confirme pas lors de nouveaux essais avec des quantités de 15 cc, 20 cc.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Aucune modification.
2	10 cc.	Légère décontraction.
3	10 cc.	*Id.*
4	15 cc.	Nul.
5	20 cc.	Nul.

Isobutyloxycarvacrol :



Il se présente sous forme d'un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

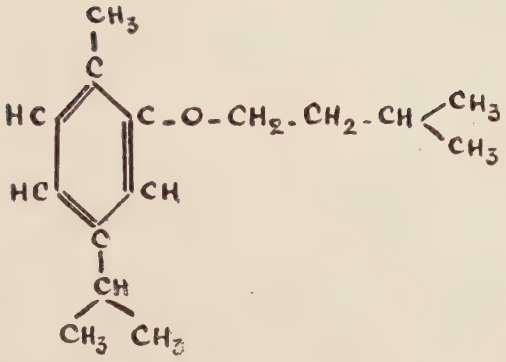
Des additions de 1 cc. de solution aqueuse saturée restent sans effet. De même des additions de 3 cc. ou 5 cc.

La fibre conservé par ailleurs sa sensibilité vis-à-vis d'autres substances.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	1 cc. puis + 1 cc, puis + 1 cc.	Aucune variation.
2	3 cc.	*Id.*
3	5 cc.	*Id.*
4	5 cc.	*Id.*
5	5 cc.	*Id.*

Isoamyloxycarvacrol :



De même que tous les produits qui précèdent, c'est un liquide huileux très peu soluble dans l'eau.

Des quantités de 5 cc. ou 10 cc. de solution aqueuse saturée ajoutées au bain d'expérience n'apportent aucune modification de la tonicité intestinale, sauf dans un cas où l'addition de 10 cc. déclenche une légère décontraction. Mais cette réponse ne se confirme pas lors de nouveaux essais avec des quantités de 15 cc, 20 cc.

Expérimentation :

NUMÉRO DE L'EXPÉRIMENTATION	QUANTITÉ DE SOLUTION AJOUTÉE AUX 100 cc. DU BAIN DE TYRODE	RÉSULTATS
1	5 cc.	Aucune modification.
2	10 cc.	Légère décontraction.
3	10 cc.	*Id.*
4	15 cc.	Nul.
5	20 cc.	Nul.

Discussion de nos résultats.

Cette étude avait pour but initial de rechercher quelles pourraient être les variations apportées à l'activité d'une substance arylique définie, agissant sur l'intestin isolé de cobaye, au fur et à mesure que se modifie sa structure chimique. C'est ainsi que nous avons envisagé des carbures, tels le benzène ou le cymène, des phénols, des éthers de phénol, des phénols substitués, etc... Nous avons essayé de dégager quelle était l'influence de l'introduction de groupements variés : méthyl, isopropyl... ou de fonctions phénol et éther de phénol sur l'activité moléculaire vis-à-vis du test choisi.

Nous avons pu ainsi comparer des corps homologues et souvent isomères de deux séries très voisines : série du thymol et série du carvacrol. Ces deux dernières substances, le thymol et le carvacrol, paraissent douées d'une activité notable sur l'intestin isolé du cobaye. Cette activité apparaît approximativement comparable, bien que quelques essais nous aient peut-être laissé l'impression d'une plus grande intensité dans le cas du carvacrol.

Si on compare les dérivés homologues de chacune de ces deux séries, d'éthers de thymyle et de carvacryle, nous constatons que les réponses sont uniformément négatives. L'éthérification du groupement OH du thymol ou du carvacrol avec divers radicaux aliphatiques équivaut donc à une annulation des effets de ces substances.

Notre travail fait ainsi apparaître une indifférence assez inattendue des substances à caractère phénolique vis-à-vis de l'intestin isolé de cobaye; un autre test avait déjà témoigné de la passivité des phénols : celui des amylolyses, déjà étudié par F. CAUJOLLE et M^lle^ J. QUINSAC (1). Ainsi les phénols, substances cependant douées d'une toxicité générale élevée vis-à-vis des êtres vivants, se comportent, vis-à-vis de certains tests biologiques, comme des corps relativement indifférents. Rapportée sur un plan plus général, cette donnée établit avec quelle grande prudence doivent être pris en considération des tests biologiques isolés (intestin isolé de cobaye en survie, influence effectives sur les amylolyses), même si ces tests sont réputés à priori doués d'une grande sensibilité. La véritable connaissance de la toxicité d'une substance semble ne pouvoir s'acquérir, en toute objectivité, qu'au prix d'essais en série sur l'animal entier (perfusion intraveineuse, lente, continue, pour le chien — courbe de Trevan pour le cobaye, le rat ou la souris). Cette donnée, qu'illustrent bien nos conclusions expérimentales, prouve que, si la méthode des organes isolés (intestin de cobaye) présente une grande valeur pour quelques cas isolés et bien définis, elle ne peut être tenue comme capable de révéler, à elle seule, la signification biologique, et la toxicité en particulier, d'une substance inconnue.

Ces remarques limitent la valeur des méthodes fondées sur l'emploi des organes isolés, dont la spécificité des réponses est d'ailleurs assez illusoire dans un grand nombre de cas.

CONCLUSIONS GENERALES

1° Les substances à caractère phénolique (phénols libres, éthers de phénols, dérivés phénols sulfoniques, etc...) influencent faiblement ou n'influencent pas la contractilité de l'intestin isolé de cobaye en survie dans le Tyrode;

2° Toutefois, malgré leur très faible solubilité dans l'eau, le thymol et le carvacrol présentent une activité certaine, qui ne se retrouve pas dans les éthers aliphatiques dérivés de ces corps;

3° L'inertie générale des phénols vis-à-vis de l'intestin isolé de cobaye est à rapprocher de leur passivité envers les ferments amylolytiques. Cependant ces phénols sont doués d'une toxcité générale élevée. Il convient donc de considérer, qu'au moins dans certains cas, les réponses d'un test biologique isolé, si sensible puisse-t-il être par ailleurs, ne permet en rien de préjuger de la toxicité générale d'une substance.